



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

IB04/2241

REC'D 09 JUL 2004

WIPO

PCT

**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

**Attestazione**

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 27. MAI 2004

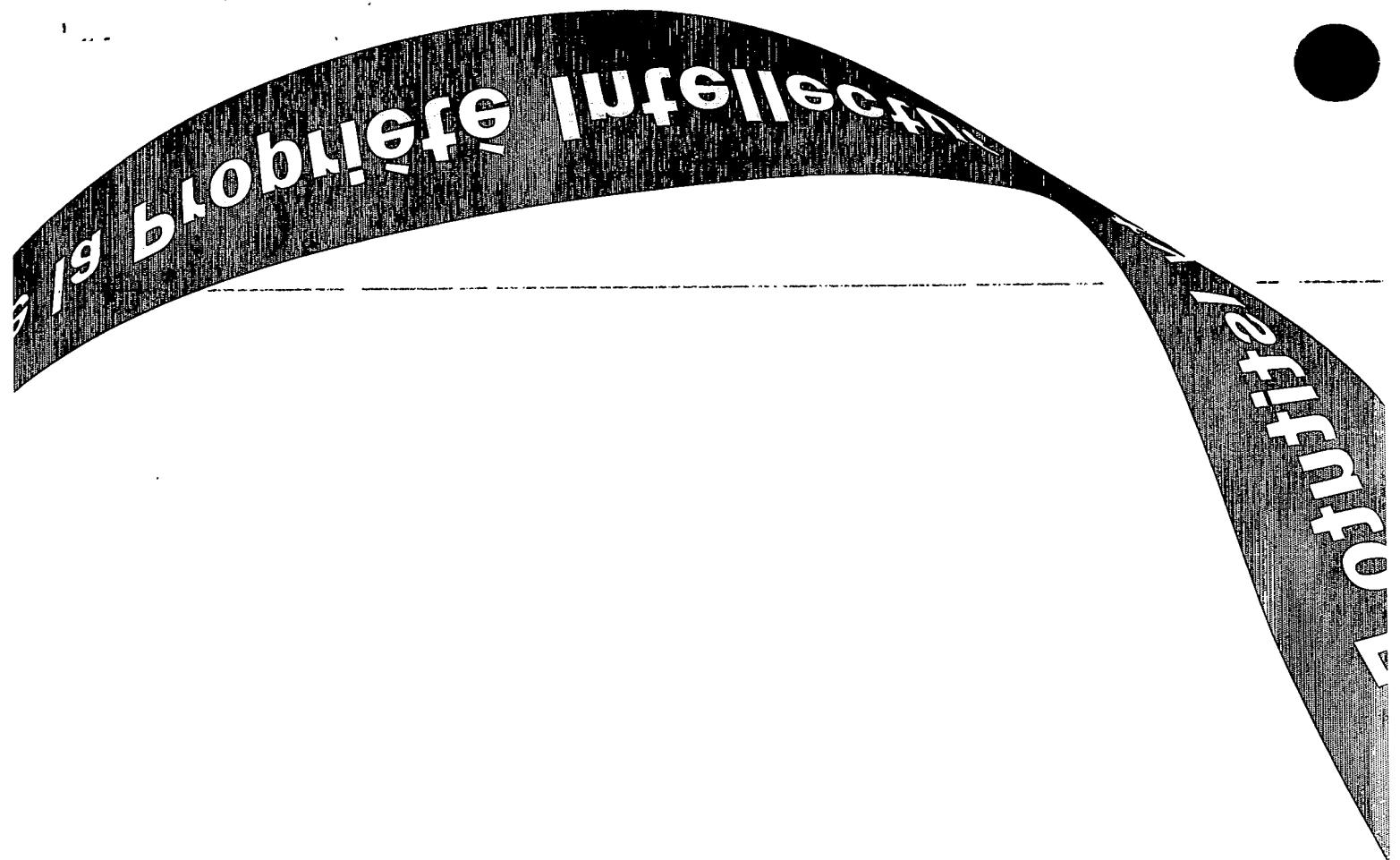
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

**BEST AVAILABLE COPY**



**Certificato di deposito per la domanda di brevetto no 01258/03 (Art. 46 cpv. 5 OBI)**

L'Istituto Federale della Proprietà Intellettuale accusa ricevuta della domanda di brevetto svizzero specificata in basso.

**Titolo:**

Preparato per uso topico con la funzione di contrastare la caduta dei capelli.

**Richiedente:**

Gecomwert Anstalt  
c/o Schreiber & Zindel Kirchstrasse 39  
9490 Vaduz  
LI-Liechtenstein

**Mandatario:**

Fiammenghi-Fiammenghi  
Via San Gottardo 15  
6900 Lugano

**Data di deposito:** 18.07.2003

**Classificazione provvisoria:** A61K

Gecomwert Anstalt - Vaduz (Liechtenstein)

Preparato per uso topico con la funzione di contrastare la caduta dei capelli.

La presente invenzione riguarda il campo dei preparati per uso topico impiegati per contrastare e/o ritardare la caduta dei capelli.

La caduta dei capelli rappresenta il distacco del capello dal follicolo ed è un fenomeno fisiologico che rientra nella normale riproduzione ciclica dei capelli.

Mediamente la caduta fisiologica dei capelli non supera i 50-80 capelli al giorno. Se il numero dei capelli che cadono è superiore a questa media si è in presenza di una caduta anomala.

La caduta dei capelli è un fenomeno estremamente ansiogeno cui si cerca di trovare rimedio con l'utilizzo di un prodotto antcaduta.

In questo contesto si inserisce l'invenzione in oggetto; si tratta infatti di un preparato ad uso topico, di impiego cosmetico, in grado di contrastare la caduta dei capelli grazie alla sua azione mirata sul follicolo pilifero, ovvero sulla struttura che contiene la radice del capello. L'originalità del preparato consiste nelle modalità d'azione del preparato stesso, che: 1) aiutano a promuovere l'elasticizzazione delle pareti del follicolo, 2) aumentano l'ancoraggio della radice del capello al follicolo stesso per trattenerlo nella sua sede e prevenire il distacco.

In un pelo si distinguono: il fusto, o parte libera, che sporge dalla superficie esterna della cute e la radice, impiantata nella pelle e contenuta nel follicolo.

La parte più profonda della radice è detta bulbo del pelo.

Il pelo si sviluppa quindi all'interno di un'invaginazione dell'epidermide nel derma, ovvero il follicolo, che pertanto consta di una parte epidermica e di una parte esterna in continuità con il derma.

La parete del follicolo del pelo è perciò formata esternamente da uno strato connettivale e internamente da uno strato epiteliale.

Dall'esterno all'interno il follicolo in anagen è quindi costituito dalle seguenti strutture: guaina connettivale, guaina epiteliale esterna, guaina epiteliale interna.

---

La guaina connettivale circonda il follicolo per tutta la sua lunghezza continuandosi inferiormente con il connettivo della papilla dermica. Un danneggiamento della guaina può precludere al follicolo la possibilità di riprendere un anagen normale.

La guaina connettivale è formata da un addensamento connettivale nel quale si distinguono, secondo l'orientamento, fibre collagene ed elastiche, uno strato esterno, uno strato interno ed una lamina vitrea a contatto con le cellule dell'epidermide del follicolo.

La guaina epiteliale esterna fa seguito all'epidermide della cute e si estende dall'ostio follicolare, ovvero dal punto in cui fuoriesce il pelo, fino al bulbo, ove si continua con la matrice. Nella porzione superiore presenta una struttura simile a quella dell'epidermide; più in basso risulta formata solo dagli strati basale e spinoso. L'epidermide del follicolo con lo strato spinoso è dunque a contatto con lo strato più esterno della guaina della radice (strato di Henle).

La guaina epiteliale interna circonda e riveste la radice del pelo fino a livello dell'ostio follicolare, dove si disintegra e viene eliminata. Dall'esterno all'interno risulta costituita da tre strati: lo strato di Henle (a contatto con l'epidermide del follicolo), lo strato di Huxley e la cuticola che aderisce strettamente alla cuticola del pelo. La guaina epiteliale interna può ritenersi

omologa agli strati granuloso e lucido dell'epidermide. Data la complessità strutturale del follicolo è evidente che il buon funzionamento delle componenti biologiche che intervengono direttamente o indirettamente nella struttura del follicolo è fondamentale per mantenere la radice all'interno del follicolo stesso e consentire al capello un corretto ciclo di vita, fatto di accrescimento, involuzione e riposo prima della caduta.

Le transglutaminasi sono enzimi che si trovano in numerosi compartimenti cellulari. I legami crociati intermolecolari catalizzati dalle transglutaminasi sono di estrema importanza nella cheratinizzazione dell'epidermide e dei capelli.

Transglutaminasi epidermiche sono localizzate nello strato granuloso, ove svolgono un ruolo importante: stabiliscono dei legami tra residui di lisina e glutamina allo scopo di formare ponti tra differenti proteine strutturali. Questo legame proteina-proteina è necessario per la formazione dell'involucro corneocitario durante il processo di cheratizzazione. I legami glutamil-lisinici rappresentano un marker importante per la normale differenziazione dell'epidermide. Infatti molte delle caratteristiche attribuite a questi tessuti come forza, stabilità e impermeabilità sono attribuite in parte alla presenza di transglutaminasi.

Transglutaminasi follicolari sono localizzate nella guaina interna della radice. Questi enzimi contribuiscono tramite la formazione di legami crociati tra proteine strutturali e la conseguente reticolazione, ad aumentare la resistenza del capello specialmente alla base, dove è attaccato al cuoio capelluto. Perturbazioni nella formazione di questi legami crociati possono risultare in una diminuita coesività o forza tensile dei capelli.

Poiché danni qualitativi e quantitativi a fibre collagene ed elastiche (componenti fondamentali del tessuto connettivo) dovuti a cause di varia natura si percuotono sull'elasticità dei tessuti, è importante conservare il trofismo delle strutture epidermiche e connettivali presenti a livello delle guaine componenti il follicolo e dei tessuti che nel cuoio capelluto accolgono e circondano il follicolo stesso. E' altresì importante la reticolazione delle strutture proteiche che aiutano a radicalizzare la radice al follicolo, tramite la formazione di legami glutamil-lisina durante il processo di cheratinizzazine che avviene a livello delle guaine.

Lo sconvolgimento od il danneggiamento di queste configurazioni possono avere come conseguenza importanti alterazioni strutturali e diminuita coesività della radice al follicolo.

Il preparato oggetto dell'invenzione si propone di frenare la caduta dei capelli grazie all'azione sinergica dei suoi principi funzionali.

Da un punto di vista formulativo l'invenzione sfrutta tutte le note potenzialità anticaduta del vasodilatatore, ovvero il nicotinato di benzile, (fondamentale per un'azione anticaduta in quanto incrementando localmente l'afflusso di sangue fornisce un adeguato apporto di sostanze nutrienti e ossigeno al capello) inserito in un veicolo idroalcolico e arricchito con pantenolo e mentolo.

Ma l'originalità dell'invenzione si basa sulle modalità d'azione e soprattutto sull'obiettivo dell'azione anticaduta che è direttamente il follicolo pilifero.

Tale azione svolge le seguenti funzioni:

- favorisce l'elasticizzazione delle pareti del follicolo per prevenirne l'indurimento, grazie alla presenza di due aminoacidi, idrossiprolina e acido aspartico, che mantengono la funzionalità della struttura connettivale che circonda e sostiene il follicolo;

- aiuta l'ancoraggio della radice del capello al follicolo per trattenerlo nella sua sede, frenandone la caduta e quindi la perdita, grazie alla presenza di un'Attivatore enzimatico che agisce sulle transglutaminasi.

E' noto che il danno cutaneo è il risultato di fattori esogeni ed endogeni specifici di ciascun individuo. Alcuni fattori esogeni di danno sono raggi UV, radicali liberi, invecchiamento.

Complessivamente l'attività cellulare diminuisce, portando ad un danno qualitativo e quantitativo delle fibre collagene ed elastiche. La rigenerazione tissutale diminuisce e si manifesta un indurimento dei tessuti per danneggiamento degli elementi cellulari costituenti il tessuto connettivo che va incontro a sclerosi. Tutto ciò si traduce in una diminuzione dell'elasticità cutanea.

I due aminoacidi, idrossiprolina e acido aspartico inseriti in un silanolo, il Monometilsilanol-idrossiprolinaspartato (i silanoli sono derivati organici del silicio, molto ricchi in funzioni idrossiliche e sintetizzati in presenza di radicali differenti che danno loro stabilità e specificità) sviluppano una attività citostimolante. Favoriscono infatti il processo di divisione cellulare dei fibroblasti. I fibroblasti presenti nel derma sintetizzano collagene, elastina ed elementi della matrice extracellulare; un incremento nel loro numero può portare ad una più importante sintesi di queste molecole.

Si può pertanto affermare che idrossiprolina e acido aspartico complessati in un silanolo contribuiscono a migliorare e normalizzare le strutture connettivali restituendo elasticità ai tessuti cutanei.

Gli inventori hanno ritenuto importante portare quest'azione sul cuoio capelluto scegliendo il Monometilsilanol-idrossiprolinaspartato come uno degli ingredienti attivi del preparato oggetto dell'invenzione. Come

precedentemente descritto il follicolo pilifero deriva da una invaginazione della cute e consta di una parte epidermica e di una parte connettivale in continuità con il derma della cute stessa. E' questa la sede di azione dei due aminoacidi, idrossiprolina e acido aspartico, facenti parte del complesso con il silanolo.

Lo scopo è quello di limitare l'indurimento dei tessuti favorendo l'elasticizzazione delle pareti del follicolo. Si aiuta in questo modo il follicolo a mantenere le condizioni fisiologiche ottimali per trattenere in sede il capello che contiene.

L'azione cito-stimolante del complesso di aminoacidi con silanolo è stata testata su colture di fibroblasti umani. L'incremento della crescita cellulare è stata del 46 % in presenza di tale principio attivo nel terreno di coltura.

Si precisa inoltre che il silicio, in quanto componente del complesso sopradescritto, è un elemento essenziale dei complessi mucopolisaccaride-proteina del tessuto connettivo. Agendo come elemento di legame crociato, il silicio può contribuire all'integrità strutturale del tessuto connettivo che viene a contatto con il bulbo pilifero.

Gli inventori hanno poi identificato nell'Ottile butirrato il cosiddetto Attivatore enzimatico, ovvero la molecola in grado di stimolare l'attività delle transglutaminasi nelle cellule del cuoio capelluto, allo scopo di contribuire ad aumentare l'ancoraggio del capello al suo sito di attacco.

La scelta dell'Ottile butirrato è nata dall'osservazione che certe molecole sono in grado di indurre la sintesi di transglutaminasi; ciò ha portato i ricercatori a studiare il caso del sodio butirrato. Questa sostanza è in grado di stimolare la sintesi delle transglutaminasi nei cheratinociti e la formazione dell'involucro corneificato dei corneociti (cheratinociti nello stadio finale di differenziazione).

Trattandosi di sostanza non utilizzabile in cosmetica a causa del cattivo odore sono stati riprodotti i suoi effetti da un estere dell'acido butirrico, l'Ottile butirrato, estere tra ottanolo e acido butirrico, che viene poi idrolizzato da enzimi cutanei quali le esterasi.

Il ruolo dell'Ottile butirrato, Attivatore enzimatico nell'invenzione in oggetto, è quello di stimolare l'attività delle transglutaminasi nelle cellule del cuoio capelluto, allo scopo di contribuire ad aumentare l'ancoraggio del capello al suo sito d'attacco.

Peptidi ricchi in glutamina, derivati da cereali, arricchiscono il preparato oggetto dell'invenzione e partecipano in modo sinergico all'attività dell'Ottile butirrato. Rappresentano, infatti, un eccellente substrato per le transglutaminasi.

Un'osservazione supplementare riguardante i glutaminopeptidi di cui sopra: l'aminoacido glutamina è considerato la "benzina" d'emergenza cellulare, sia quando il glucosio è carente, sia quando le cellule sono in fase di forte crescita e moltiplicazione. E questo è il caso delle cellule dei follicoli piliferi nella fase anagen. I glutaminopeptidi affiancano quindi l'Ottile butirrato nel preparato in oggetto svolgendo un ruolo di supplemento energetico per le cellule che si trovano in condizione di forte moltiplicazione.

Allo scopo di valutare specificamente l'attività anti-caduta di questo specifico ingrediente attivo è stato condotto uno studio di autovalutazione su 20 volontari, per tre mesi contro placebo, dal quale è emerso quanto segue:

– Per il gruppo trattato:

Prima del trattamento, la maggior parte dei volontari presentava alopecia visibile. L'importanza della caduta dei capelli era forte per il 22 %, media per il 67 % e piccola per l'11 %.

Dopo tre mesi di trattamento con una lozione contenente l'Attivatore enzimatico il 67 % dei volontari ha osservato una diminuzione nella caduta dei capelli.

— Per il gruppo placebo:

Il 77 % dei volontari presentava alopecia visibile. L'importanza della caduta dei capelli era media per il 66 % e piccola per il 33 %.

Dopo tre mesi di utilizzo della lozione placebo l'entità della caduta dei capelli appariva immodificata. Non sono stati osservati miglioramenti visibili.

---

L'efficacia anticaduta del preparato nella sua intera formulazione è stata testata tramite uno studio clinico condotto da un istituto specializzato.

20 volontari di sesso maschile e femminile con problemi di telogen effluvium sono stati selezionati allo scopo e hanno utilizzato il preparato una volta al giorno, a giorni alterni, per 60 giorni consecutivi.

All'inizio della prova, dopo un mese di trattamento ed allo scadere dei 60 giorni di utilizzo, è stato valutato clinicamente il grado di resistenza alla trazione tramite Pull test ed effettuato il conteggio dei capelli persi dopo un lavaggio del cuoio capelluto in condizioni controllate (Wash test).

E' stato inoltre effettuato un esame obiettivo dello stato del cuoio capelluto, una valutazione soggettiva da parte dei volontari sull'efficacia e una valutazione psicoreologica relativa alla gradevolezza.

L'analisi dei risultati ha evidenziato:

- un aumento statisticamente significativo della resistenza alla trazione sia dopo 30 giorni che dopo 60 giorni di applicazioni del preparato
- una diminuzione statisticamente significativa della caduta dei capelli persi durante il lavaggio sia dopo 30 giorni che dopo 60 giorni di applicazioni del preparato

- da un punto di vista soggettivo i volontari hanno osservato una diminuzione della caduta dei capelli, nonché una diminuzione del grado di seborrea.

L'oggetto della presente invenzione è pertanto costituito da un preparato come descritto nell'allegata rivendicazione 1.

Verrà ora eseguita la descrizione di una preferita realizzazione del preparato dell'invenzione, nella quale sono presenti tutti i componenti ed i principi attivi descritti in precedenza.

La composizione di tale esempio realizzativo comprende:

- fra lo 0,001 e lo 0,2 % in peso di Ottile butirrato;
- fra lo 0,001 e lo 0,2 % in peso di glutaminopeptidi;
- fra lo 0,001 e lo 0,5 % in peso di Monometilsilanol-idrossiprolinaspartato;
- fra lo 0,05 % e lo 0,15 % in peso di benzil nicotinato;
- fra lo 0,05 % e lo 0,5 % in peso di pantenolo.

A tale composizione base sono aggiunti un vettore liquido, ad esempio alcool etilico ed acqua, una o più essenze profumate, come mentolo e simili, e dei conservanti.

Il preparato può trovare indicazione specifica per stadi diversi di gravità della caduta utilizzando percentuali crescenti dei principi attivi (Ottile butirrato, Glutaminopeptidi, Monometilsilanol-idrossiprolinaspartato, Benzil nicotinato) in funzione dell'aumentare dell'intensità della caduta.

## Rivendicazioni

1. Preparato per uso topico contenente benzil nicotinato ed avente la funzione di contrastare e/o ritardare la caduta dei capelli, caratterizzato dal fatto che la sua composizione comprende:
  - due aminoacidi, idrossiprolina e acido aspartico, complessati con un silanolo;
  - un Attivatore enzimatico, costituito da Ottil butirrato.
2. Preparato secondo la rivendicazione 1, la cui composizione comprende anche dei glutaminpeptidi.
3. Preparato secondo una delle rivendicazioni precedenti, la cui composizione comprende anche pantenolo.
4. Preparato secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che la sua composizione comprende:
  - a) Ottil butirrato in ragione di una percentuale che varia fra lo 0,001 e lo 0,2 % in peso;
  - b) glutaminpeptidi in ragione di una percentuale che varia fra lo 0,001 e lo 0,2 % in peso;
  - c) Monometilsilanol-idrossiprolinaspartato in ragione di una percentuale che varia fra lo 0,001 e lo 0,5 % in peso;
  - d) benzil nicotinato in ragione di una percentuale che varia fra lo 0,05 e lo 0,15 % in peso;
  - e) pantenolo in ragione di una percentuale che varia fra lo 0,05 e lo 0,5 % in peso.
5. Preparato secondo la rivendicazione 4, nel quale sono addizionati un vettore liquido, una o più sostanze profumate e dei conservanti.
6. Preparato secondo la rivendicazione 5, nel quale sono addizionati alcool etilico, acqua, mentolo e dei conservanti.

## Estratto

E' descritto un preparato per uso topico contenente benzil nicotinato ed avente la funzione di contrastare e/o ritardare la caduta dei capelli, la cui composizione comprende:

- due aminoacidi, idrossiprolina e l'acido aspartico, complessati con un silanolo;
- un Attivatore enzimatico, costituito da Ottile butirrato.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**